

Wpływ immunosupresji na postęp chorób nowotworowych

Agnieszka Dąbrowska

Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów FERMENT

Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności

Politechnika Łódzka

agnieszkadabrowska1993@gmail.com

Praca napisania pod opieką dra Jakuba M. Milczarka

Immunosupresją nazywamy zjawisko, w którym zablokowany zostaje proces wytwarzania przeciwciał oraz komórek odpornościowych przez tzw. immunosupresory. Szybki rozwój medycyny transplantacyjnej, postęp w immunologii transplantacyjnej oraz wprowadzenie nowych leków immunosupresyjnych przyczyniły się do poprawy wyników wielu przeszczepów.

Roczne przeżycie przeszczepu wynosi około 95%, zaś odległe wyniki przeżycia pacjentów i samych przeszczepów nie są satysfakcjonujące. Odrzucenie przeszczepu jest głównym powodem śmierci pacjentów z pobranymi narządami. Obok powikłań sercowo-naczyniowych czy zakażeń, nowotwory stanowią narastającą przyczynę coraz wyższej śmiertelności w tej populacji chorych.

Postęp w transplantologii przyczynił się do wydłużenia czasu przeżycia chorych po przeszczepieniu narządów. Wdrożenie najnowszych metod immunosupresji (używanie leków immunosupresyjnych, np. cyklosporyny, rapamycyny) oraz zaawansowanych metod obrazowania i opieki nad chorymi znacząco zmniejszyły ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu. Okazuje się, iż przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych w celu przeciwdziałania odrzuceniu narządu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji, chorób sercowo-naczyniowych oraz częstszym występowaniem nowotworów [1].

Mimo obiecujących wyników immunoterapii guzów nowotworowych w mo-

delach zwierzęcych, podobnych osiągnięć nie obserwuje się u ludzi w badaniach klinicznych. Jedną z przyczyn tej rozbieżności mogą być upośledzenia układu odpornościowego towarzyszące zaawansowanej chorobie nowotworowej [2].

Postęp w dziedzinie immunologii pozwolił zrozumieć interakcję nowotwór-organizm i otworzył niezwykle możliwości dla rozwoju immunoterapii przeciwnowotworowej. Identyfikacja antygenów nowotworowych pozwoliła dostosować się do leczenia konkretnych celów molekularnych, mających ekspresję w komórkach nowotworowych. Ponadto postępy w biotechnologii pozwalają na zaprojektowanie i opracowanie bardziej skutecznych szczepionek przeciwrakowych akty-

wujących immunizację, jednak efektywna immunoterapia nie została jeszcze opracowana dla każdego rodzaju nowotworu [3].

Brak sukcesu obecnych strategii jest związany z "ucieczką" komórek nowotworowych od odpowiedzi immunologicznych [3,4]. Prawdopodobnie obecne metody leczenia nowotworów złośliwych oparte na wykorzystaniu systemu odpornościowego są po prostu nieskuteczne.

Układ immunologiczny jest ważny dla kontroli rozwoju nowotworowego. Jeśli odporność wrodzona lub adaptacyjna zostaje osłabiona lub stłumiona, może nastąpić rozwój nowotworu. W mysich modelach wykazano, że utrata czynności układu odpornościowego, zwłaszcza tych wpływających na produkcję interferonu- γ (IFN- γ), limfocytów T oraz naturalnych komórek cytotoksycznych i ich mechanizmów efektorowych, może wiązać się z zwiększoną zachorowalnością i częstością powstawania nowotworów [4]. Wytwarzanie, a także regulacja odpowiednich interakcji prozapalnych może w istocie kontrolować oraz promować zwalczanie pewnych rodzajów nowotworów.

Tolerancją immunologiczną nazywamy zjawisko, w którym układ odpornościowy nie wykazuje żadnej reakcji na antygen. Warto podkreślić, iż tolerancja ta odnosi się do jednego, konkretnego antygeny, nie zaś do braku reaktywności względem wszystkich możliwych antygenów. Istotnym mechanizmem indukcji tolerancji immu-

nologicznej jest nieodpowiednie przetwarzanie przeciwciał i wadliwa prezentacja antygenów unikalnych dla nowotworów TAA (Tumor Associated Antigens) przez komórki APC (Antigen Presenting Cell). APC, komórki dendrytyczne DC (Dendritic Cell), monocyty, makrofagi oraz zaktywowane limfocyty B odpowiadają za zwiększoną ekspresję głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC (Major Histocompatibility Complex) oraz kostymulację cząsteczek w warunkach zapalnych. Komórki te są zdolne do indukowania odpowiedzi immunologicznej przez prezentację antygeny za pomocą CD4+ lub CD8+. DC są odpowiedzialne za rozpoczęcie i nasilenie odpowiedzi immunologicznej [5]. W warunkach immunosupresyjnych komórki te nie są w stanie wywołać zjawiska zaprezentowania antygeny limfocytom T. Do aktywacji limfocytów T, komórki dendrytyczne muszą posiadać zdolność przedstawiania antygenów do CD4+ i CD8+ oraz jednocześnie dostarczyć odpowiednie sygnały do kostymulacji. Sygnały te wyrażają się poprzez ekspresję białka B7 na powierzchni komórek oraz wytwarzanie cytokin prozapalnych. Nieefektywna aktywacja limfocytów T może pojawiać się z powodu występowania mikrośrodowiska immunosupresyjnego, braku mediatorów prozapalnych i indukowania immunosupresji przez nowotwory.

Złośliwe odmiany nowotworów wykorzystują mechanizmy, które omijają lub „zagłuszają” reakcje immunologiczne – wytwarzają one różne czynniki immu-

nologiczne TDFs (Tumour-Derived Factors), które angażują fibroblasty i makrofagi związane z nowotworem oraz inne populacje komórek związanych z hamowaniem dojrzewania komórek dendrytycznych oraz obniżeniem aktywności limfocytów T [6]. Spośród wielu TDF, które mogą promować guza poprzez tłumienie wrodzonej odporności i w wyniku tego ułatwienie progresji nowotworu wymienia się: czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), interleukiny-10 (IL-10), reaktywne formy tlenu (ROS), 2,3-dioksygenaza indolowa (IDO), prostaglandyny (np. PGE2) i transformujący czynnik wzrostu (TGF- β). Wiele populacji komórek szpikowych lub limfatycznych jest również zaangażowanych i wykorzystywanych w tworzeniu immunosupresji lub sieci indukowania tolerancji immunologicznej, skutkując naruszeniem skuteczności odporności wrodzonej i adaptacyjnej. Należą do nich makrofagi związane z nowotworem (TAM), komórki T-regulatorowe (Treg), naturalny zabójca komórek T (NKTs), nie-dojrzałe komórki dendrytyczne (IDC) i komórki supresorowe pochodzące ze szpiku (MDSCs).

Kluczowym zjawiskiem dla powstawania TDF jest konstytutywna aktywacja białka STAT3. W mikrośrodowisku nowotworowym STAT3 kontroluje produkcję cytokin (IL-10, VEGF) i hamuje reakcję prozapalną wobec guza. Wynikiem tego jest utrudnienie dojrzewania i aktywacji komórek dendrytycznych, co dalej skutkuje zahamowaniem odpowiedzi immunologicznej [7].

W literaturze opisano również podobne sposoby hamowania aktywności niektórych elementów odpowiedzi odpornościowej przez komórki nowotworowe:

- rekrutację komórek MDSC wydzielających czynniki immunosupresyjne: NOS2 i arginazę;
- rekrutację przez komórki nowotworowe, przy pomocy cytokiny CCL22, regulatorowych limfocytów Treg hamujących dojrzewanie komórek dendrytycznych;
- zahamowanie ekspresji niektórych białek wchodzących w skład receptorów TCR;
- wydzielanie przez komórki nowotworowe ligandów FasL i TRAIL indukujących w komórkach T śmierć apoptotyczną;
- wytwarzanie przez komórki nowotworowe ligandów indukujących śmierć apoptotyczną limfocytów T (tzw. negatywna kostymulacja) [8].

Innym sposobem rozwoju nowotworu w zjawisku immunosupresji jest mechanizm oparty na wadliwym kontakcie międzykomórkowym. Nowotwór wpływa na rozwój immunosupresji poprzez zdolność zmniejszenia ekspresji receptorów śmierci na powierzchni komórki nowotworowej. Receptory te są niezbędne do oddziaływania pomiędzy komórkami a limfocytami T i niszczenia komórek guza. W tym przypadku „ucieczka” nowotworu przed mechanizmami immunologicznymi może mieć wpływ na procesy proapoptotyczne – zmniejszona ekspresja receptorów śmierci warunkuje brak oddziaływań z ligandami (np. PD-

L1, B7-H1, B7-H7, FasL) wysyłanych przez limfocyty T i co za tym idzie - śmierć komórki [3].

Przedstawiony powyżej sposób unikania odpowiedzi odpornościowej przez nowotwór nie jest jedyny. Komórki nowotworowe unikają nadzoru immunologicznego również poprzez:

- zahamowaną ekspresję cząsteczek MHC klasy I - komórki bez MHC I nie są zdolne do prezentowania antygenów limfocytom T i nie mogą być zniszczone przez komórki Tc;
- mutacje w białkach TAP1 biorących udział w transporcie produktów enzymatycznej „obróbki” antygenów (mianowicie zmniejszenie ekspresji antygenów na powierzchni komórek nowotworowych) - TAP1 są to peptydowe transportery, przenoszące peptydy (pocięte białka) do siateczki śródplazmatycznej w celu prezentacji ich przez cząsteczki klasy I MHC;
- mutacje w białkach LMP2 i LMP7 immunoproteasomów biorących udział w „obróbce” antygenów (niższa ekspresja antygenów na powierzchni komórek nowotworowych) - białka te tworzą podjednostki kompleksu białek cytoplazmatycznych nazywanych proteasomami;
- „złuszczenie” z powierzchni komórek nowotworowych antygenów;
- zmniejszoną ekspresję cząsteczek kostymulujących należących do rodziny B7, mających wpływ na odpowiedź limfocytów T - następuje brak zjawiska potęgowania i aktywacji limfocytów T [8].

Stosunkowo niedawno opisano rów-

nież relację między zjawiskiem immunosupresji a wydzielanymi przez komórki nowotworowe tzw. egzosomami (pęcherzyki powstające na drodze endocytozy wielkości 40-150 nm, mogące przenosić miRNA, mRNA, mtDNA, DNA). Obecnie pęcherzyki te, pochodzące ze zdrowych komórek, są badane w celu wykorzystania ich jako nośników leków. Egzosomy wydzielane przez komórki nowotworowe powodują taką modyfikację mikrośrodowiska, która sprzyja rozwojowi nowotworu. Pęcherzyki te odpowiedzialne są za zablokowanie prezentacji antygenów przez komórki dendrytyczne, a co za tym idzie - zahamowanie aktywacji limfocytów Tc i Th. Na swojej powierzchni posiadają one cytokiny immunosupresyjne (np. TGFB, IL-10) oraz cząsteczki FasL [9]. Regulacja odpowiedzi immunologicznej może być sterowana przez miRNA zawarte w egzosomach. Wówczas mechanizm rozwoju nowotworu zależeć będzie od rodzaju przeniesionego przez egzosomy miRNA, który degraduje RNA syntezujące białko biorące udział w procesie powstawania odpowiedzi odpornościowej.

Podsumowując, immunosupresja jest zjawiskiem potęgującym rozwój guza. Leki immunosupresyjne należą do istotnych czynników ryzyka rozwoju nowotworów zarówno w pośrednim mechanizmie hamowania odpowiedzi immunologicznej, jak i w bezpośrednich i nie do końca poznanych działaniach na nowotworzenie. Część pacjentów z przebytą chorobą nowotworową przed transplantacją jak i

de novo po przeszczepieniu otrzymuje podstawowy lek immunosupresyjny rapamycynę. Według doniesień zastosowanie nowych leków immunosupresyjnych o swoistym działaniu przeciwnowotworowym może zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworów do kilku procent.

Wiele badań wskazuje również, iż nowotwory same w sobie biorą ważny

udział w obniżeniu odporności organizmu. Według takiego rozumowania stosowanie leków immunosupresyjnych może tylko dodatkowo wzmacniać rozwój nowotworu. Rozwiązanie tego problemu wymaga jeszcze odpowiedzi na wiele innych pytań i badań nad tym zjawiskiem.

Bibliografia:

- [1] A. Plużański, P. Badurak, M. Krzakowski, Nowotwory po przeszczepieniu narządów, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* (2010), 6(2): 53-61
- [2] D.W. Kowalczyk, E. Kwiatkowska, A. Mackiewicz, Immunosupresja towarzysząca chorobie nowotworowej. Kliniczne implikacje obserwacji modeli doświadczalnych, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* (2003), 8(2): S294
- [3] H. T. Khong and N. P. Restifo, Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes, *Nat Immunol.*, (2002), 3(11): 999-1005.
- [4] T. J. Stewart, S. I. Abrams (2008) How tumours escape mass destruction, *Oncogene*, 27: 5894-5903, doi:10.1038/onc.2008.268
- [5] A. Cuenca, F. Cheng, H. Wang, J. Brayer, L. Horna, L. Gui wsp., Extra-

- lymphatic solid tumor growth is not immunologically ignored and results in early induction of antigen-specific T-cell anergy: dominant role of cross-tolerance to tumor antigens, *Cancer Research* (2003), 63: 9007-9015
- [6] Wang T, Niu G, Kortylewski M, Burdelya L, Shain K, Zhang S i wsp., Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells, *Nat Med* (2004), 10: 48-54
- [7] S. Szala, Angiogeneza i immunosupresja: jin i jang progresji nowotworów?, *Postępy Hig. Med. Dośw.* (online) (2009), 63: 598-612
- [8] Aneta Wójtowicz, Monika Baj-Krzyworzeka, Jarosław Baran, Charakterystyka i znaczenie biologiczne mikropęcherzyków błonowych, *Postępy Hig. Med. Dośw.* (online) (2014), 68: 1421-1432